

肠道菌群在结核分枝杆菌感染及其治疗中的相关性研究进展

易一行,喻容,谢锦慧,周婷,向延根

南华大学附属长沙中心医院,湖南 长沙 410004

摘要: 结核病是由结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, Mtb)感染而引起的慢性传染性疾病。Mtb 感染人类后,其感染状态与宿主自身的免疫、代谢、遗传学机制等密切相关。肠道菌群及其代谢物通过参与宿主免疫反应和新陈代谢在结核病的病理生理过程及其治疗中其起重要作用。本文将从“肺-肠轴”、肠道菌群代谢产物在 Mtb 感染中的作用、结核化疗对肠道菌群的影响及肠道菌群在结核治疗中的潜在作用进行综述。

关键词: 肠道菌群;肺-肠轴;免疫;结核病;结核化疗;益生菌

中图分类号: R378.91⁺1;R52 **文献标识码:** A **文章编号:** 1006-3110(2021)12-1546-05 DOI:10.3969/j.issn.1006-3110.2021.12.037

Research progress on the correlation of gut microbiota with *Mycobacterium tuberculosis* infection and its treatment

YI Yi-hang, YU Rong, XIE Jin-hui, ZHOU Ting, XIANG Yan-gen

Changsha Central Hospital Affiliated to University of South China, Changsha, Hunan 410004, China

Corresponding author: XIANG Yan-gen, E-mail:xiangyangen@126.com

Abstract: Tuberculosis is a chronic infectious disease caused by *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) infection. After Mtb infects humans, its infection status is closely related to the host's own immunity, metabolism, and genetic mechanisms. Gut microbiota and its metabolites play important roles in the pathophysiological process and treatment of tuberculosis by participating in the host's immune response and metabolism. This article reviews the “lung-gut axis”, the role of gut microbiota-generated metabolites in Mtb infection, the impact of tuberculosis chemotherapy on gut microbiota, and the potential role of gut microbiota in tuberculosis treatment.

Keywords: gut microbiota; lung-gut axis; immunity; tuberculosis; tuberculosis chemotherapy; probiotics

结核病是 Mtb 引起的感染性疾病,临床以肺结核(pulmonary tuberculosis, PTB)多见。2007 年迄今,结核病一直位列全球单一传染性疾病的死因之首。据 WHO 2020 年全球结核病报告中报道,2019 年全球新发结核病患者约 996 万人,约有 3.3% 的新发患者和 18% 的复治患者对一线抗结核病药物利福平耐药^[1]。

我国也一直是结核病高发国家之一^[1],但目前其致病机制及防治方法尚未完全明确,因此,探究结核病的发病机制,研制有效疫苗防控结核病是一个亟待解决的难题。人类感染 Mtb 后一般表现为两种状态:活动性感染和潜伏性感染。潜伏感染发展为活动性结核病,与多种因素相关。近期的研究表明,机体感染 Mtb

后,其疾病进展不仅与机体的免疫、营养状况等相关,还涉及肠道菌群与宿主之间的相互作用^[2]。肠道是人体最大的粘膜免疫器官,定植在肠道的微生物数量超过 1×10^{14} ,其中细菌数量约是人体细胞数的 10 倍,肠道菌群被认为是人体的“第二基因组”和“被遗忘的器官”,其元基因组有时会超过我们自身的基因组,并在与人类健康和疾病的相互作用中发挥重要作用^[3]。肠道菌群与 Mtb 感染之间的病因学联系仍不清楚。研究表明,肠道菌群及其代谢物的免疫调节可能在预防 Mtb 感染、延缓 Mtb 感染潜伏期进展、减轻疾病严重程度中发挥重要作用。本文总结了近期肠道菌群与结核病的相关性研究,为结核病的治疗与防御提供新的见解。

1 肠道菌群通过“肺-肠轴”参与肺部疾病的免疫应答

机体的胃肠道和呼吸道均可与外界相通,外界微

基金项目:湖南省自然科学基金面上项目(No. 2020JJ4639);湖南省卫生健康委科研课题项目(NO.202111000097)

作者简介:易一行(1996-),女,郴州市安仁县人,硕士研究生,研究方向:结核病防治。

通信作者:向延根, E-mail:xiangyangen@126.com。

生物可以通过吞咽和吸入等途径驻留在肺部与肠道。细菌、细菌代谢物与激素和细胞因子等免疫调节信号通过循环系统在肠道和肺部之间的转移路径,称之为肺-肠轴^[3]。这种转移或“串扰”是从肠到肺,由肺至肠发挥作用^[3]。

肠道菌群衍生的糖脂成分由肠粘膜入血到达肺部,可作为配体与肺部树突状细胞上表达 C 型凝集素受体 Mincle (Macrophage inducible c-type, Mincle) 结合,从而激活肺部树突状细胞 (dendritic cells, DC) 将 Mtb 抗原提呈给 CD4⁺T 细胞,并进一步诱导 CD4⁺T 细胞活化,产生 IL-6、IL-12、IFN- γ 、IL-17 等细胞因子,控制 Mtb 感染^[4]。抗生素治疗结核小鼠时,益生菌产生的糖脂数量减少,抑制 Mincle 受体的表达,DC 和 T 细胞的数量减少,小鼠肺部 Mtb 菌量增加,植物乳杆菌 (*Lactobacillus plantarum*) 灌肠后,有效的挽救了这种免疫应答缺陷^[4]。粘膜相关不变 T 细胞 (mucosal-associated invariant T cells, MAIT) 是一种进化上高度保守的先天性淋巴细胞,可以整合多种信号并发挥防御功能,以抵御传染性病原体的侵害^[5]。研究表明,当肺部存在 Mtb 感染时,Mtb 核黄素代谢通路中的核黄素前体衍生物可以激活 MAIT 细胞上的模式识别受体,而使 MAIT 在感染部位聚集并发挥抗感染作用^[6]。MAIT 细胞的生长发育高度依赖肠道微生物的刺激,无菌小鼠体内缺失 MAIT 细胞,进一步证实了微生物对 MAIT 细胞的重要性,Dumas A 等^[7]发现,肠道菌群失调会降低 MAIT 细胞对 IL-17A 的分泌以及减弱其在肺部的聚集和杀伤 Mtb 的效应功能。此外,肺孢子虫感染小鼠引起肺炎,会导致肠道共生菌耗竭而引起肺泡巨噬细胞杀灭细菌活性降低,使宿主免疫力低下^[8]。肝螺旋菌 (*Helicobacter hepaticus*) 感染小鼠后,肠道菌群失调使结肠 IL10m RNA 的表达增加,从而抑制肺部 Th1 细胞对细菌感染的免疫反应^[9],这显著增加了小鼠对 Mtb 的易感性并减弱了 TB 亚单位疫苗诱导的宿主抗 Mtb 保护作用。相反,胃肠道幽门螺旋杆菌 (*Helicobacter Pylori*) 定植会增加宿主外周血液中的 Th1 型细胞因子与 IFN- γ 水平,从而降低人们患活动性肺结核或耐药结核病的概率^[10]。肺部发生疾病,会通过“肺-肠轴”影响肠道菌群的组分与功能。肠道菌群成分可调节机体的免疫应答,其组分易使机体分泌各种炎症因子影响肺部的免疫应答,而加强机体肠道屏障功能,提高机体与抗 Mtb 相关的细胞免疫功能^[11]。肠道与肺部,二者之间有着密不可分的联系,“肺-肠轴”将成为结核病的潜在治疗靶点。从整体的视角出发,调控“肺肠轴”,将为临床诊断和治疗结核

病提供新的思路。

2 肠道菌群代谢产物在结核病中的作用

短链脂肪酸 (short-chain fatty acids, SCFAs) 是结肠厌氧菌发酵膳食纤维后产生细菌代谢产物,包含六个或六个以下碳原子的饱和脂肪酸子集。肠道内最主要的 SCFAs 为乙酸、丙酸和丁酸,其在胃肠道中的比例为 1 : 1 : 3^[12]。这些 SCFAs 可迅速被胃肠道上皮细胞吸收,参与调控细胞的基因表达、趋化、分化、增殖和凋亡等过程^[13]。有研究表明,当机体感染 Mtb 后,SCFAs 可以通过抑制宿主外周血单核细胞中 IFN- γ 和 IL-17A 的产生,同时通过促进 IL-10 的分泌,使糖尿病患者与 HIV 患者感染结核病的风险增加^[14-15]。此外,丁酸盐和乙酸盐可防止宿主食欲不振或因饮食过量引起肥胖。丙酸能与肠道脂肪酸受体发生相互作用,调节糖异生途径,增强宿主饱腹感,并可与丁酸协同诱导抑胃肽、酪肽等胃肠激素产生,以减少宿主对食物的摄入量^[16]。当机体感染 Mtb 后,机体的代谢负担加重,膳食能量稍有摄入不足就易出现不同程度的营养不良,影响机体的免疫力,最终加剧结核病的进展。类似的研究还发现,结核患者体内丁酸和丙酸的代谢增加会导致维生素和氨基酸的生物合成减少,从而导致结核患者并发高胆固醇血症和免疫系统受损^[17]。

吡啶丙酸 (IPA) 是由机体肠道内的共生菌生孢梭菌 (*Clostridium sporogenes*)、厌氧消化链球菌 (*Peptostreptococcus anaerobius*)、尸毒梭菌 (*Clostridium cadaveris*) 产生的代谢物^[18],存在于宿主的血液循环系统中。IPA 可抑制 β -淀粉样蛋白原纤维形成,并可用作抗多种氧化毒素的神经保护剂^[19]。最近有研究报道,IPA 对结核杆菌也有一定的杀灭作用。由于 IPA 与色氨酸结构相似,它通过模拟色氨酸结合并抑制 Mtb 胞内色氨酸生物合成途径中的关键催化酶邻氨基苯甲酸合酶 (TrpE),阻碍 Mtb 胞内色氨酸的生物合成,从而抑制 Mtb 的生长^[20];Negatu 等^[21]通过片段文库的全细胞筛选将 IPA 鉴定为抗结核性物质,其体外抗 Mtb 作用优于或等于吡嗪酰胺,IPA 在小鼠体内也具有较好的耐受性与药代动力学特性,能特异性的抑制脾脏内 Mtb 的生长。目前,关于吡啶丙酸及其类似物的抗结核药物正在开发中,未来吡啶丙酸及其类似物有望作为一种新型抗结核药物应用到结核病的治疗中。

3 结核化疗对肠道菌群的影响

目前抗结核治疗的首选方案仍然是 2HRZE/4HR

(H: 异烟肼, R: 利福平, E: 乙胺丁醇, Z: 吡嗪酰胺)^[22]。患者免疫系统在长期使用抗生素治疗的情况下不能建立对 Mtb 的永久免疫,治愈后的结核患者,再感染 Mtb 的发病率仍是新发结核患者的 4 倍^[1]。研究发现,结核病复治患者与初治患者相比,外周血单个核细胞对结核分枝杆菌 T 细胞抗原表位的识别能力较差,复治组中 MtbT 细胞抗原表位与人类微生物组产生的抗菌肽具有序列同源性,这种与微生物组序列具有高度同源性的病原体衍生表位易被免疫系统视为自身抗原,当 Mtb 再次侵入机体时,不能有效地激活宿主的免疫应答,这与抗结核药物引起的宿主菌群失调密切相关^[18]。

3.1 结核化疗药物对肠道菌群的短期影响 动物实验以及临床实验表明短期的抗结核药物只会对宿主肠道微生物中的特定物种造成影响,而不会影响肠道菌群整体的物种丰富度以及均匀度,并且抗结核药物对小鼠肠道菌群的多样性的影响只是暂时的,在停止使用抗生素后,其多样性得到了恢复^[23]。同样在进行抗结核治疗 3 个月的临床研究发现,HRZE 治疗方案并未对患者肠道菌群多样性造成影响^[24],这可能是因为一线抗结核药物中主要是作用于分枝杆菌的窄谱抗生素。就 HRZE 治疗方案对特定的肠道微生物的影响而言,人类与小鼠肠道均表现出,梭状芽胞杆菌 (*Clostridia*)、普雷沃氏菌科 (*Prevotellaceae*) 下降,其中 *Clostridia* 在机体新陈代谢以及维持肠道屏障功能中发挥重要作用^[25],而 *Prevotellaceae* 与宿主的蛋白饮食以及碳水化合物摄入呈正相关^[26-27]。在抗生素的单一疗法中观察到,广谱抗生素利福平是对宿主肠道菌群影响最大的药物,但其对肠道菌群造成的改变并未影响宿主的免疫功能,反而在异烟肼/吡嗪酰胺联合用药的小鼠体内发现,其肺泡巨噬细胞功能严重受损,小鼠分离出肺泡巨噬细胞,发现该肺泡巨噬细胞的备用呼吸能力、基础呼吸和 ATP 产生均受到显著抑制,且表现出对 Mtb 的生长具有更强的耐受性。过继转移感染了 Mtb 并用异烟肼/吡嗪酰胺处理的小鼠的肺泡巨噬细胞也显著增加了受体小鼠的 Mtb 载量^[28]。这证实了肺泡巨噬细胞代谢受损伴随杀菌活性缺陷与异烟肼/吡嗪酰胺处理动物的易感性增加有关。因此可以推测异烟肼/吡嗪酰胺治疗后肠道菌群产生的代谢物的外周循环的变化可能影响了肺泡巨噬细胞的新陈代谢^[29]。这些结核病治疗对微生物群短期影响的初步研究成果提示,未来的新型结核病药物对微生物群多样性、分类结构及代谢的影响值得关注,这些信息或许可用于判断药物疗效和预测个体治疗结果等。

3.2 抗结核治疗对肠道菌群的长期影响 抗结核停止治疗一年多后,结核治愈者的肠道菌群与潜伏感染者仍然有区别,这表明 HRZE 结核化疗方案对宿主肠道菌群存在长期影响^[24]。不仅如此,MDR-TB (Multidrug-resistant tuberculosis) 患者的治疗方案对宿主肠道菌群的影响更甚。Dubourg 等^[30]发现经抗生素治疗的 MDR-TB 患者的肠道菌群因抗结核治疗而耗竭,且在抗结核治疗 10 个月后死于肺炎链球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) 的侵袭性感染。Wang 等^[31]发现 MDR-TB 患者治愈后 3~8 年的肠道菌群状况与治疗前相比有 58 个细菌属的丰度显著下降。尽管治愈的 MDR-TB 患者并未因肠道菌群失调而表现出腹痛、腹泻、恶心、胃胀气、便秘等胃肠道症状,但还是给治愈的 MDR-TB 患者带来了不利的影响。这主要表现在血脂谱的改变上,与对照组相比,MDR-TB 治愈组的低密度脂蛋白 (LDL) 和甘油三酯 (TG) 水平升高,其中血清总胆固醇 (TC) 水平升高与厚壁菌门 (*Firmicutes*) 和粪球菌属 (*Coprococcus*) 的下降相关,LDL 的水平与普雷沃氏菌科 (*Prevotellaceae*) 的水平呈正相关。

抗结核抗生素具有两面性。其在结核病治愈的同时破坏了机体的肠道微生物群的平衡性。肠道菌群微生态具有一定限度的自我调节能力。短期的抗生素治疗,机体可自行调整肠道微生物的失衡,长期的抗生素治疗,该平衡打破阈值,最终反馈到宿主的免疫功能上,如前所述异烟肼/吡嗪酰胺会使肺泡巨噬细胞的杀菌能力受损,当 Mtb 再感染攻击时,巨噬细胞杀灭 Mtb 的活性减弱,这或许治愈患者易复发结核病的原因之一。因此,在宿主抗结核治疗期间维持肠道菌群以及治疗恢复宿主肠道菌群稳态对维持宿主的代谢与免疫功能至关重要。

4 肠道菌群在肺结核治疗中的潜在作用

4.1 肠道菌群在结核病诊断中的作用 研究表明,当机体感染 Mtb 后,宿主的肠道菌群会发生组分或功能的改变。Mtb 气溶胶感染导致小鼠肠道菌群中厚壁菌门梭菌目的 88 个 OTU 的丰度和数量都有不同程度的下降^[32]。Hu 等^[33]的研究证明肠道菌群具有区别活动性结核与健康者的潜力,鉴定出人罗斯拜瑞氏菌 (*Roseburia hominis*)、副流感嗜血杆菌 (*Hemophilus parainfluenzae*) 和食葡萄糖罗斯拜瑞氏菌 (*Roseburia inulinivorans*) 这三种微生物可作为健康对照的标志菌。Luo 等^[34]的研究发现,初治结核患者和复治结核患者肠道菌群中普雷沃菌属 (*Prevotella*) 与毛螺菌属 (*Lachnospira*) 的相对丰度与健康对照组相比显著下

降,其中 *Prevotella* 与宿主血清中的 CD4+T 细胞计数呈现正相关。此外,宿主基线肠道菌群的状况与感染 Mtb 后的病程严重程度相关,肠道内富含毛螺菌科 (*Lachnospiraceae*) 和梭菌科 (*Clostridiaceae*) 的猕猴,更容易感染 Mtb,且在感染 Mtb 后病情更严重^[35]。不仅如此,感染不同菌株的 Mtb 感染者肠道菌群之间同样存在差异,Namasivayam 等^[36]对感染了非洲分枝杆菌 (*African mycobacteria*,MAF) 和 Mtb 的患者肠道菌群进行分析发现,MAF 与 Mtb 感染组相比变形菌门 (*Proteobacteria*) 增加,疣微菌门 (*Verrucomicrobia*) 下降,与健康对照组和 Mtb 组相比,差异最显著的是 MAF 肠道菌群中变形菌门肠杆菌科明显增加。目前,高通量测序技术已经广泛应于肠道菌群的特征性分析,人们对人类微生物的了解逐渐深入,未来调控肠道菌群或许可以用来减低人们对 Mtb 的易感性、区分结核感染者与健康人、预估 Mtb 疾病进展以及鉴别罕见结核菌株感染等。

4.2 重建肠道菌群辅助治疗结核病的作用 2001 年,世界卫生组织将益生菌定义为“在适量使用时,对宿主健康有益的活微生物”,如乳杆菌 (*Lactobacillus*)、酵母菌 (*Saccharomyces*) 和双歧杆菌 (*Bifidobacterium*) 等,它们能通过改变肠道菌群的组成,来维持肠道微生态平衡^[37]。如前所述,具有糖脂信号和参与核黄素生成的肠道菌群可能具有作为益生菌或辅助治疗疾病的潜力,以提高结核病的宿主免疫力^[4,6]。此外,特定的益生菌已被证明可降低由抗结核治疗而引起的不良事件的发生率。例如,干酪乳杆菌 (*Lactobacillus casei*,LcS) 不仅可以辅助治疗由吡嗪酰胺引起的小鼠肝损伤^[38],它对胃肠道也有剂量依赖性保护作用,高剂量的 LcS 可以保护患者胃肠道粘膜,且具有一定的抵抗病原菌感染的能力^[39]。研究表明,每天补充 LcS 的结核患者,其胃肠道相关的呕吐和食欲不振发生率显著低于未补充者^[40]。此外,LcS 产生的细菌素在体外还具有杀灭 Mtb 的活性^[36],对结核患者而言是一剂不可多得的良药。了解宿主-益生菌的相互作用可能会为开发新的方法来调控肠道菌群以维持和增强有益的肠道环境开辟道路。

5 总结与展望

Mtb 感染,给人类的健康带来了极大的危害,同时抗生素的大量使用,使得临床上耐药菌株数量不断攀升,这给临床治疗感染性疾病带来了新的挑战。肠道菌群的组成和功能如何影响 Mtb 感染,以及肠道菌群与 Mtb 感染和治疗之间的相互关系正在被揭示,肠道

菌群通过菌群代谢物、粘膜免疫等参与结核病的病理生理过程。将来可进一步对肠道菌群产生的外周代谢物及其功能进行特征性分析,了解其与不同阶段结核病的相互作用的关系;探究抗结核药物诱导的肠道微生物群失调及其对再次感染易感性的机制;开发动物模型,探索抗结核药物治疗与益生菌联用是否会改善治疗反应和结果,有望解决 Mtb-肠道菌群-免疫相互作用的难题,同时为发现潜在的药物靶点、诊断生物标记物和疫苗抗原来治疗和防控结核病提供可贵的契机。

参考文献

- [1] Harding E. WHO global progress report on tuberculosis elimination [J]. Lancet Respir Med, 2020, 8(27): 2213-2600.
- [2] Tarashi S, Badi SA, Moshiri A, et al. The human microbiota in pulmonary tuberculosis: not so innocent bystanders [J]. Tuberculosis (Edinb), 2018, 113(4): 215-221.
- [3] O'Hara AM, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ [J]. EMBO Rep, 2006, 7(7): 688-693.
- [4] Negi S, Pahari S, Bashir H, et al. Gut microbiota regulates muncle mediated activation of lung dendritic cells to protect against mycobacterium tuberculosis [J]. Front Immunol, 2019, 10(14): 1142.
- [5] Martinezlopez M, Iborra S, Condegarrosa R, et al. Microbiota sensing by muncle-syk axis in dendritic cells regulates interleukin-17 and -22 production and promotes intestinal barrier integrity [J]. Immunity, 2019, 50(2): 446-461.
- [6] Corbett AJ, Eckle SB, Birkinshaw RW, et al. T-cell activation by transitory neo-antigens derived from distinct microbial pathways [J]. Nature, 2014, 509(7500): 361-365.
- [7] Dumas A, Corral D, Colom A, et al. The host microbiota contributes to early protection against lung colonization by mycobacterium tuberculosis [J]. Front Immunol, 2018, 9(25): 2656.
- [8] Sze MA, Tsuruta M, Yang SW, et al. Changes in the bacterial microbiota in gut, blood, and lungs following acute LPS instillation into mice lungs [J]. PLoS One, 2014, 9(10): e111228.
- [9] Moreira-Teixeira L, Redford PS, Stavropoulos E, et al. T cell-derived IL-10 impairs host resistance to *Mycobacterium tuberculosis* infection [J]. J Immunol, 2017, 199(47): 613-623.
- [10] Perry S, De Jong BC, Solnick JV, et al. Infection with *Helicobacter pylori* is associated with protection against tuberculosis [J]. PLoS One, 2010, 5(1): e8804.
- [11] 赵紫平, 邓高焱, 冯丹, 等. 谷氨酰胺肠内营养对结核患者免疫与肠道屏障功能的影响 [J]. 实用预防医学, 2020, 27(7): 853-855.
- [12] Louis P, Hold GL, Flint HJ, et al. The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer [J]. Nat Rev Microbiol, 2014, 12(857): 661-672.
- [13] Correaoalveira R, Fachi JL, Vieira A, et al. Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids [J]. Clin Transl Immunology, 2016, 5(4): e73.

- [14] Lachmandas E, van den Heuvel CN, Damen MS, et al. Diabetes mellitus and increased tuberculosis susceptibility: the role of short-chain fatty acids[J]. J Diabetes Res, 2016, (31):6014631.
- [15] Segal LN, Clemente JC, Li Y, et al. Anaerobic bacterial fermentation products increase tuberculosis risk in antiretroviral - drug - treated HIV patients[J]. Cell Host Microbe, 2017, 21(4):530-537.
- [16] Lin HV, Frassetto A, Kowalik EJ, et al. Butyrate and propionate protect against diet-induced obesity and regulate gut hormones via free fatty acid receptor 3-independent mechanisms[J]. PLoS One, 2012, 7(4):e35240.
- [17] Sood U, Bajaj A, Kumar R, et al. Infection and microbiome: impact of tuberculosis on human gut microbiome of indian cohort[J]. Indian J Microbiol, 2018, 58(1):123-125.
- [18] Scriba TJ, Carpenter C, Pro SC, et al. Differential recognition of *Mycobacterium tuberculosis* - specific epitopes as a function of tuberculosis disease history[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2017, 196(6):772-781.
- [19] Bendheim PE, Poeggeler B, Neria E, et al. Development of indole-3-propionic acid (OXIGON) for Alzheimer's disease[J]. J Mol Neurosci, 2002, 19(1-2):213-217.
- [20] Negatu DA, Yamada Y, Xi Y, et al. Gut microbiota metabolite indole propionic acid targets tryptophan biosynthesis in *Mycobacterium tuberculosis*[J]. mBio, 2019, 10(2):e02781.
- [21] Negatu DA, Liu JJ, Zimmerman MD, et al. Whole-cell screen of fragment library identifies gut microbiota metabolite indole propionic acid as antitubercular [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2018, 62(3):e01571.
- [22] Caminero JA, Garcia-Basteiro AL, Rendon A, et al. The future of drug-resistant tuberculosis treatment: learning from the past and the 2019 World Health Organization consolidated guidelines[J]. Eur Respir J, 2019, 54(4):1901272.
- [23] Namasivayam S, Maiga M, Yuan W, et al. Longitudinal profiling reveals a persistent intestinal dysbiosis triggered by conventional anti-tuberculosis therapy[J]. Microbiome, 2017, 5(1):71.
- [24] Wiperman MF, Fitzgerald DW, Juste AJ, et al. Antibiotic treatment for tuberculosis induces a profound dysbiosis of the microbiome that persists long after therapy is completed[J]. Sci Rep, 2017, 7(1):10767.
- [25] 孙玉霞, 赵善良, 刘加洪, 等. 强化四周抗结核药物治疗对结核病患者肠道微生态影响分析[J]. 实用预防医学, 2019, 26(10):1177-1182.
- [26] Wu GD, Chen J, Hoffmann C, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes [J]. Science, 2011, 334(6052):105-108.
- [27] Arpaia N, Campbell C, Fan X, et al. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation [J]. Nature, 2013, 504(7480):451-455.
- [28] Khan N, Mendonca L, Dhariwal A, et al. Intestinal dysbiosis compromises alveolar macrophage immunity to *Mycobacterium tuberculosis*[J]. Mucosal Immunol, 2019, 12(3):772-783.
- [29] Cohen SB, Gern BH, Delahaye JL, et al. Alveolar macrophages provide an early *Mycobacterium tuberculosis* niche and initiate dissemination[J]. Cell Host Microbe, 2018, 24(3):439-446.
- [30] Dubourg G, Lagier JC, Armougom F, et al. The gut microbiota of a patient with resistant tuberculosis is more comprehensively studied by culturomics than by metagenomics[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2013, 32(5):637-645.
- [31] Wang J, Xiong K, Zhao S, et al. Long-term effects of multi-drug-resistant tuberculosis treatment on gut microbiota and its health consequences[J]. Front Microbiol, 2020, 11(1):53.
- [32] Winglee K, Elofadhrosh EA, Gupta S, et al. Aerosol *Mycobacterium tuberculosis* infection causes rapid loss of diversity in gut microbiota [J]. PLoS One, 2014, 9(5):e97048.
- [33] Hu Y, Feng Y, Wu J, et al. The gut microbiome signatures discriminate healthy from pulmonary tuberculosis patients [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2019, 9(14):90.
- [34] Luo M, Liu Y, Wu P, et al. Alternation of gut microbiota in patients with pulmonary tuberculosis[J]. Front Physiol, 2017, 8(21):822.
- [35] Namasivayam S, Kauffman KD, McCulloch JA, et al. Correlation between disease severity and the intestinal microbiome in *Mycobacterium tuberculosis* - infected rhesus macaques [J]. mBio, 2019, 10(3):1018-1019.
- [36] Namasivayam S, Diarra B, Diabate S, et al. Patients infected with *Mycobacterium africanum* versus *Mycobacterium tuberculosis* possess distinct intestinal microbiota [J]. PLoS Negl Trop Dis, 2020, 14(5):e0008230.
- [37] Williams NT. Probiotics [J]. Am J Health Syst Pharm, 2010, 67(6):449-458.
- [38] 李园园, 郝海波, 刘加洪, 等. 益生菌补充改善吡嗪酰胺致大鼠肝损伤及肠道菌群紊乱的效果[J]. 食品科学, 2018, 39(13):159-165.
- [39] Lin S, Zhao SL, Liu JH, et al. Efficacy of proprietary *Lactobacillus casei* for anti - tuberculosis associated gastrointestinal adverse reactions in adult patients: a randomized, open - label, dose - response trial[J]. Food Funct, 2020, 11(1):370-377.
- [40] Todorov SD, Franco BD, Wiid IJ. *In vitro* study of beneficial properties and safety of lactic acid bacteria isolated from Portuguese fermented meat products[J]. Benef Microbes, 2014, 5(3):351-366.

收稿日期:2021-01-25